

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-180825

(43)Date of publication of application : 18.07.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/41
// C07D293/10

(21)Application number : 63-001068

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 06.01.1988

(72)Inventor : YOKOTA TAKESHI

NOZAWA RIYUJI
FUJIMOTO TERUO
MASAYASU HIROYUKI

(54) AGENT FOR INFECTIOUS DISEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an agent for infections disease containing 2-phenyl-1,2-benzoisosenazol-3(2H)-one and salt thereof as active ingredient, exhibiting antimicrobial activity against various kind of microorganisms containing mesitylin resistant *Staphylococcus* bacterium and having low toxicity.

CONSTITUTION: 2-Phenyl-1,2-benzoisosenazol-3(2H)-one and salt thereof are incorporated as active ingredients. The above-mentioned compound is effective to infectious disease by a microorganism such as gram-negative bacterium, gram-positive bacterium, fungus, *Mycoplasma*, *Rickettsia* or *Chlamydia*, especially preferably to infectious disease by microorganisms such as *Flavobacterium meningosepticum*. The above-mentioned compound is usually orally or parenterally administered and usually administered in the range of 100W1,000mg, preferably 200W300mg/adult day when orally administered.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑯ 公開特許公報 (A) 平1-180825

⑯ Int.Cl.¹
A 61 K 31/41
// C 07 D 293/10識別記号
ADZ厅内整理番号
7431-4C

⑯ 公開 平成1年(1989)7月18日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑯ 発明の名称 感染症用剤

⑯ 特願 昭63-1068

⑯ 出願 昭63(1988)1月6日

⑯ 発明者 横田 健 千葉県船橋市習志野台3丁目7番1号
 ⑯ 発明者 野沢 龍嗣 東京都板橋区中台3丁目27番地 G-301号
 ⑯ 発明者 藤元 輝男 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号
 ⑯ 発明者 政安 裕之 東京都中央区八丁堀2丁目8番5号 第一製薬株式会社内
 ⑯ 出願人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明細書

1. 発明の名称

感染症用剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール
 -3(2H)-オンまたはその生理学的許容塩を有効成分とする感染症用剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を有効成分とする感染症用剤に関する。

<従来の技術>

グラム陰性菌にも抗菌域をひろげた第三世代セフェム系抗生物質が感染症の治療に使用されるようになってからセフェム系抗生物質に対し耐性を示す黄色ブドウ球菌いわゆるメチチリン耐性ブドウ球菌(以下、MRSA)による感染症が増大している。そして現在では、臨床で分離されたブド

ウ球菌の約30%又はそれ以上がMRSAであるという報告もある。MRSAは殆どのβラクタム系抗生物質に対して耐性があり、又最近使用され出したニューキノロン系合成抗菌剤に対しても耐性を示す。その他ミノマイシン、エリスロマイシン等の抗生物質に対しても抵抗性を示すMRSAが出現しきている。

このようなMRSAに対し抗菌活性を示す薬剤としてはリファンビシン、バンコマイシン等があげられるが、これらの薬剤に対しても耐性を示すMRSAが出現すると推定される。故に、MRSAに対し抗菌活性を示し、且つ従来の化学療法剤とは作用機序の異なる薬剤の開発が望まれる。

又、化合物Aが有する作用としてはグルタチオンペルオキシダーゼ様抗酸化作用および抗炎症作用が知られている[バイオケミカル フーマコロジー, Vol.33, No.20, 3235-3239, 3241-3245(1984)]。しかしながら、これらの作用は抗菌活性とは何ら関連性を有するものではない。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者らは、MRSAに対し抗菌活性を示す薬剤を見出すべく篩選検討した結果、化合物AがMRSAを含む種々の微生物に対し抗菌活性を示すことを見出し本発明を完成した。

〈発明の構成〉

本発明は、化合物A又はその生理学的許容塩を有効成分とする感染症用剤に関するものである。

化合物Aが有効性を示す感染症としてはグラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌、マイコプラズマ、リケッチャ、クラミジア等の微生物による感染症を、好ましくはグラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌による感染症を、特に好ましくはフラボバクテリウム メニンゴスペティカム (*Flavobacterium meningosepticum*)、MRSA、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス フェカリス (*Streptococcus faecalis*)、キャンディダ アルビカンス (*Candida albicans*)等の菌類による感染症をあげることができる。

3

化合物Aの毒性は、マウスおよびラットに経口又は腹腔内投与で検討した結果、下記のLD₅₀(mg/kg)値で示されているように極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見についても副作用的に問題となるものはなんら認められなかった。

表1 急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 6810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6810
	i.p.	580

〈発明の効果〉

本発明の医薬は以下の実施例に示すようにグラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌等の微生物に対し優れた抗菌活性を示した。従って本発明の医薬は感染症用剤として優れたものである。

本発明の医薬にかかる製剤型としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等をあげることができ、これらの製剤は化合物Aに賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤を組み合わせて公知の製剤技術を用いることにより製造することができる。製剤の具体的な处方例を以下に示す。

錠剤：

化合物A	50 mg
カルボキシメチルセルロース	25 mg
でんぶん	5 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	122 mg

化合物Aは通常経口又は非経口投与され、その投与量は、経口投与の場合通常成人1人当たり100～1000mg/日、好ましくは200～300mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

4

以下、本発明を更に実施例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

日本化学会法学会指定の標準方法(菌接種量: 10⁶cell/ml, 37°Cで18時間培養)により化合物Aの抗菌活性(MIC)を検討した。結果を表1に示した。

表 1

菌種	MIC(μg/ml)
<i>F. meningosepticum</i> , ATCC13253	0.39
<i>S. aureus</i> , 209P	0.20
<i>S. aureus</i> , smith	0.20
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.20
<i>S. epidermidis</i> , 56558	0.20
<i>Str. faecalis</i> , ATCC19433	0.39
<i>B. subtilis</i> , ATCC6633	0.39
<i>C. albicans</i> , YU-1200	1.56

表1から明らかなように化合物Aは優れた抗菌活性を示した。

実施例2

臨床で分離されたMRSAの75株について化合物Aの抗菌活性を日本化学会指定の標準方法(菌接種量: 10^8 cell/ml, 37°Cで18時間培養)により検討し、化合物Aの各濃度における上記75株中の増殖が抑制された株数の割合(Cumulative percentage)を求めた。結果を表2に示した。

上表から明らかなように化合物Aは臨床で分離されたMRSAに対し、優れた抗菌活性を示した。

表2

化合物Aの濃度 (μ g/ml)	Cumulative percentage (%)
0.39	27
0.78	52
1.56	94
3.14	100